

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO: REVISÃO

Henrique Barrilaro Ruas Pinto Moreira

**M**

**2018**



Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Junho 2018

# **Síndrome de Realimentação: revisão**

Henrique Barrilaro Ruas Pinto Moreira  
henriqueruasmoreira@gmail.com

Orientador:

Dr. Aníbal Marinho

Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna no Centro Hospitalar do  
Porto – Hospital de Santo António

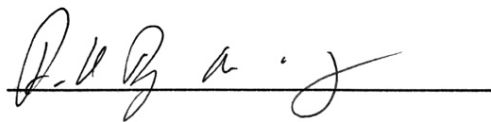
Professor Auxiliar Convidado – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
da Universidade do Porto

O autor,

A handwritten signature in black ink, reading "Henrique Barrilaro Ruas Pinto Moreira", written over a horizontal line.

Henrique Barrilaro Ruas Pinto Moreira

O Orientador,

A handwritten signature in black ink, reading "Dr. Aníbal Defensor Moura de Sousa Marinho", written over a horizontal line.

Dr. Aníbal Defensor Moura de Sousa Marinho

Junho de 2018

## Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Realimentação é uma entidade clínica caracterizada por alterações eletrolíticas, das quais a mais relevante a hipofosfatemia. Ocorre fundamentalmente quando doentes desnutridos são realimentados de forma não cuidada, entrando novamente em estado anabólico, o que leva a depleção de iões e vitaminas, podendo provocar diversos sinais e sintomas clínicos graves de natureza cardiovascular, respiratória e neuromuscular. O conhecimento do corpo clínico sobre a matéria é limitado e existe grande variabilidade de critérios diagnósticos.

**Objetivos:** Esta revisão tem como objetivo trazer à luz o conhecimento científico atual sobre a Síndrome, abordando os critérios diagnósticos, a prevalência e o tratamento da mesma.

**Desenvolvimento:** Da análise realizada, verificou-se que existe variabilidade importante na definição de critérios de diagnóstico. Enquanto alguns estudos consideram apenas a hipofosfatemia como critério, havendo também variação nos níveis séricos a partir dos quais se considera a presença da síndrome, outros fazem o diagnóstico depender de desvios de diferentes eletrólitos, e os demais consideram que a presença de sinais clínicos é obrigatória para o diagnóstico. Isto resulta em diferentes prevalências reportadas (0-48%), o que contribui para a incerteza clínica e desinformação sobre esta entidade. Sugere-se a definição da Síndrome como uma doença de espectro, com uma entidade puramente bioquímica, e outra entidade que inclui a evolução para sintomatologia geral. Também no tratamento e prevenção da Síndrome existe discussão – enquanto as *guidelines* estabelecem uma política de precaução, alguns autores referem que é possível realimentar agressivamente, sem consequências clínicas *major*.

**Conclusão:** É necessário estabelecer critérios diagnósticos fixos e universais, que permitam às equipas clínicas proceder a uma realimentação adequada e atentar à presença da síndrome durante a prática clínica.

**Palavras-chave MeSH:** Refeeding Syndrome, Malnutrition, Nutrition Therapy, Hypophosphatemia, Water-Electrolyte Imbalance

## Abstract

**Introduction:** Refeeding syndrome is usually characterized by changes in electrolyte levels, of which hypophosphatemia is the most relevant. It occurs when malnourished patients are submitted to refeeding in a non-cautious manner, entering anabolic state, which leads to the depletion of ions and vitamins, and, in turn, will result in severe clinical signs and symptoms, of cardiovascular, respiratory and neuromuscular nature. Clinical teams' knowledge of the syndrome is poor, and there is variability in reported diagnostic criteria.

**Objectives:** This review aims to bring the current scientific knowledge about the syndrome to light, focusing on diagnostic criteria, prevalence, prevention and treatment.

**Discussion:** Analysing current knowledge, a variability in the definition of diagnostic criteria becomes evident. While some studies focus on hypophosphatemia as the main diagnostic criteria, with some disagreement as to which values should be considered to be diagnostic, others still mention that the levels of other electrolytes also need to be altered, and some consider that the syndrome is only present when there is evidence of clinical symptoms. This results in different reported prevalence (0-48%), and contributes to clinical uncertainty and misinformation. One author suggests the reclassification of Refeeding Syndrome as a "spectrum disorder", with a purely biochemical syndrome or a symptomatic syndrome. There is also some disagreement regarding treatment and prevention – while current guidelines suggest refeeding with precaution, one article describes that aggressive refeeding is possible without major clinical consequences.

**Conclusion:** It is vital to establish universal diagnostic criteria, that will allow and empower clinical teams to proceed with adequate and safe refeeding, while being aware of the syndrome in clinical practice.

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>DPG</b>	2-3-Difosfoglicerato
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>IGF-1</b>	Insulin-like Growth Factor-1
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>NICE</b>	National Institute for Clinical Excellence
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde

# Índice

<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>Métodos.....</b>	<b>2</b>
<b>Fisiopatologia .....</b>	<b>3</b>
<i>Desnutrição .....</i>	<i>3</i>
<i>Realimentação .....</i>	<i>4</i>
<b>Manifestações clínicas .....</b>	<b>6</b>
<i>Hipofosfatémia .....</i>	<i>6</i>
<i>Hipocalémia.....</i>	<i>7</i>
<i>Hipomagnesémia .....</i>	<i>8</i>
<i>Hipovitaminose B1 .....</i>	<i>8</i>
<i>Retenção de Fluídos .....</i>	<i>9</i>
<b>Critérios de risco para Síndrome de Realimentação .....</b>	<b>10</b>
<b>Critérios diagnósticos para Síndrome de Realimentação .....</b>	<b>12</b>
<b>Epidemiologia .....</b>	<b>14</b>
<i>Prevalência da Desnutrição .....</i>	<i>14</i>
<i>Prevalência da Síndrome de Realimentação .....</i>	<i>15</i>
<b>Prevenção e Tratamento .....</b>	<b>17</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>20</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>21</b>

## Introdução

A Síndrome de Realimentação é uma entidade clínica que é caracterizada por alterações metabólicas, como alteração no metabolismo da glicose, eletrolíticas, principalmente nos níveis séricos de fósforo, potássio e magnésio, assim como manifestações clínicas do foro neurológico, cardiovascular, hematológico ou respiratório, que pode ocorrer fundamentalmente em pacientes previamente desnutridos e que são sujeitos, em contexto hospitalar, a realimentação, oral, entérica ou parentérica<sup>1,2</sup>.

Historicamente, a síndrome terá sido descrita nas décadas de 1940 e 1950, em estudos realizados em voluntários, objetores de consciência à participação na Segunda Guerra Mundial, que se submeteram a greve de fome<sup>3</sup>, assim como em prisioneiros de guerra do mesmo período, de origem japonesa, que foram obrigados a um regime de fome<sup>4</sup>. Nestes casos, e em ambos os trabalhos, foram reportadas mortes ou alterações cardiovasculares, mesmo depois de introdução de nutrição adequada<sup>2,5</sup>. Mais tarde, e com a introdução clínica da Nutrição Parentérica, reportada em 1968 por Drudrick et al.<sup>6</sup>, reconheceu-se a ocorrência de hipofosfatemia após o início da terapêutica e foram descritos casos de mortes associadas a realimentação em duas pacientes previamente desnutridas, com alterações cardíacas e pulmonares a surgir nas primeiras 48 horas de nutrição, ainda que com suplementação adicional de eletrólitos<sup>7</sup>.

À data, vários artigos têm sido publicados relativamente à síndrome de realimentação, permanecendo esta, no entanto, uma entidade relativamente desconhecida pela comunidade médica<sup>8,9</sup>.

Tendo em conta as várias situações em que pode ocorrer desnutrição, tais como em doenças psiquiátricas de restrição alimentar, como por exemplo a anorexia nervosa, em doenças de malabsorção intestinal, em casos de necessidade de “*nils per os*” em contexto hospitalar, médico ou cirúrgico, ou a existência de situações de desfavorecimento socioeconómico, a necessidade de conhecimento e de definição adequada de critérios de diagnóstico e tratamento desta síndrome é premente e deve ser reforçada na formação médica.

Esta revisão tem como objetivo sumarizar o conhecimento atual existente sobre a Síndrome de Realimentação, assim como trazer à discussão os diferentes critérios de diagnóstico que são aplicados, e as novas considerações relativamente à realimentação dum indivíduo desnutrido.



## Métodos

Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica através da procura nas bases de dados PubMed® e Google Scholar® com a utilização dos seguintes termos: “refeeding”, “refeeding syndrome”, “hypophosphatemia” e “malnutrition”.

Foram também incluídos artigos encontrados a partir das referências bibliográficas dos que foram selecionados na pesquisa inicial.

A maioria dos artigos incluídos na revisão apresentam data de publicação a partir do ano 1990. Contudo, foram também considerados artigos publicados antes deste ano pela pertinência e importância dos seus achados, nomeadamente no que toca a conteúdo relacionado com o contexto histórico da Síndrome de Realimentação. Apesar de privilegiados os artigos originais, durante a pesquisa não houve restrição do tipo de artigo.

Da seleção inicial de 70 artigos foram apenas considerados 50 para a elaboração do presente trabalho, devido à pertinência e relevância da informação obtida.

Na execução do processo de seleção, os artigos deveriam conter informação relevante acerca da entidade em causa, a Síndrome de Realimentação, informação relativa às suas consequências clínicas ou informação relevante acerca das diferentes componentes que a caracterizam.

Todos os artigos selecionados estão escritos no idioma inglês ou espanhol. Foram apenas incluídos estudos elaborados com base na espécie humana.

Para complementação da informação obtida, foram consultados também documentos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e um livro da área da Medicina Interna, “Harrison’s Principles of Internal Medicine”, na sua 19ª edição, datada de 2015.

# Fisiopatologia

## Desnutrição

Em condições normais, o corpo humano utiliza a glicose como o nutriente essencial para a produção de energia, num processo anabólico de extração de hidratos de carbono complexos da dieta, que são convertidos em glicose<sup>8</sup>, para que possa ocorrer a produção de Adenosina Trifosfato (ATP) e outros compostos energéticos, através, por exemplo, do Ciclo de Krebs. Para além disto, a glicose pode também ser armazenada sob a forma de glicogénio, composto que se concentra principalmente no fígado e tecido muscular, para que possa servir de reserva rápida de glicose, em caso dum curto período, até 24 horas, de jejum<sup>10</sup>.

No que toca ao consumo de proteínas, estas são utilizadas, através dos aminoácidos, para a produção de proteínas humanas que poderão desempenhar as mais variadas funções no corpo, desde a produção de massa muscular a anticorpos ou proteínas de transporte<sup>10</sup>.

Em casos de excesso de ingestão nutricional, os nutrientes são armazenados sob a forma de gorduras complexas, triglicerídeos<sup>10</sup>, no tecido adiposo multilocular.

Durante o período inicial de jejum, como referido, o fígado é capaz de utilizar as suas reservas de glicogénio para a produção de glicose, num processo denominado gliconeogénese, sendo que o tecido cerebral ou as hemácias, por exemplo, são tecidos que dependem fundamentalmente da glicose<sup>2</sup>. A partir das 72 horas<sup>2</sup>, existe mobilização de ácidos gordos, provenientes do tecido adiposo, assim como de aminoácidos, provenientes do tecido muscular, para produção de glicose e glicerol<sup>10</sup>.

Após este período, o catabolismo proteico diminui, e a taxa metabólica basal decresce em 20-25%<sup>10</sup>, as vísceras utilizam ácidos-gordos para a produção de energia e o cérebro é capaz de ter atividade consumindo corpos cetónicos, poupando assim a perda de massa muscular que teria impactos negativos no indivíduo<sup>10</sup>. Ainda assim, com a desnutrição prolongada existe perda de massa muscular e adiposa<sup>10</sup>, assim como decréscimo da função respiratória (o que pode levar a hipercapnia), perda de massa cardíaca ou atrofia gastrointestinal<sup>11</sup>. Boateng et al.<sup>12</sup> refere também a possibilidade de perda de massa cerebral e hepática, o que ocorre devido à perda de macromoléculas de reserva energética.

A nível eletrolítico, no início da desnutrição existe excreção aumentada de fósforo, potássio, magnésio ou zinco, verificando-se uma excreção normalizada em fases mais avançadas do processo<sup>11</sup>, podendo também ocorrer perdas gastrointestinais de magnésio<sup>10</sup>. Mesmo assim, os valores medidos destes iões podem continuar normais, devido à hemoconcentração resultante da perda de volume total observada e da diminuição do espaço intracelular<sup>2,12</sup>.

Existe também depleção vitamínica<sup>11</sup>, das quais se destaca principalmente a Tiamina (Vitamina B1), pela sua importância no Ciclo de Krebs. Em termos hormonais, observa-se uma diminuição acentuada da insulina e uma subida de glucagon<sup>10</sup>.

A desnutrição é um fator preditor de maior mortalidade e morbilidade, assim como de maior número de dias de internamento e de taxas de reinternamento<sup>13,14</sup>. Mais ainda, é evidenciado um impacto negativo nos custos hospitalares em pacientes desnutridos<sup>13,15</sup>.

Apesar disto, Lazarus et al.<sup>15</sup>, Adams et al.<sup>16</sup> e Volkert et al.<sup>17</sup> reportam, em estudos realizados sobre a prevalência de desnutrição em contexto hospitalar, que o grau de registo e de identificação de risco era baixo, associado a falhas na identificação de pacientes já desnutridos ou em risco de desnutrição.

## **Realimentação**

Após as alterações provocadas pela desnutrição, e aquando da realimentação, seja esta feita de forma oral, parentérica ou entérica, a glicose voltará a ser a fonte principal para a produção de energia<sup>2</sup>. A subida dos níveis de insulina, promovida pela entrada de nutrientes, resulta na entrada de glicose e fósforo nas células<sup>10</sup>, que serão então utilizados para a produção de ATP e 2-3-difosfoglicerato (DPG)<sup>2</sup>. Tendo em conta os baixos valores absolutos de eletrólitos, principalmente considerando o ião fosfato, particularmente importante na produção de compostos energéticos fosforilados, esta entrada iónica para o espaço intracelular resulta na diminuição acentuada dos níveis séricos de fosfato<sup>10</sup>, que é normalmente referida como um dos sinais patognomónicos da Síndrome de Realimentação<sup>2</sup>.

Também o potássio é afetado, entrando no espaço intracelular, e gerando hipocalémia<sup>2,10</sup>.

Sendo o magnésio um co-factor essencial para vários sistemas enzimáticos<sup>18</sup>, assim como para a Bomba de Sódio-Potássio ( $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase)<sup>2</sup>, torna-se também um

fator preditor de consequências clínicas da síndrome, podendo agravar as já instaladas alterações eletrolíticas de fósforo e potássio<sup>10</sup>.

A hiperinsulinemia que surge com a realimentação está associada também a retenção de sódio e de volume, que poderá estar relacionada com o efeito antinatriurético da insulina<sup>10</sup>, condicionando o aparecimento de edemas periféricos. O excesso de volume verificado poderá, em doentes com reserva cardíaca diminuída, pela perda de massa observada durante o período de desnutrição, levar a insuficiência cardíaca congestiva e em casos extremos provocar um edema agudo do pulmão<sup>2,5,10</sup>.

Também os valores de Vitamina B1, Tiamina, se encontram diminuídos<sup>10,19</sup>. Sendo a Tiamina um co-fator importante para o metabolismo da glicose<sup>2,10,19</sup>, e estando envolvida particularmente na Piruvato-desidrogenase, responsável pela conversão do piruvato em Acetil Coenzima-A, a sua ausência pode implicar níveis elevados de piruvato, que é convertido subsequentemente em lactato e poderá levar a uma acidose láctica<sup>10</sup>. Deve ainda considerar-se o risco de Encefalopatia de Wernicke<sup>10,20</sup>.

## Manifestações clínicas

### Hipofosfatémia

O fósforo é um anião intracelular, sendo o mais abundante neste espaço. Está presente no corpo em grande parte no tecido ósseo, cerca de 75% das reservas, e no tecido muscular, cerca de 25%, e uma pequena fração, menos de 1%, encontra-se em circulação no plasma<sup>21</sup>. O fósforo obtido através da dieta é absorvido através da mucosa jejunal, filtrado no glomérulo renal, sendo reabsorvido nos túbulos distal e proximal, que assume o papel fundamental através da proteína co-transportadora –  $\text{Na}^+/\text{PO}_4^-$ , cuja expressão é regulada pela hormona paratiroideia<sup>22</sup>.

É normalmente sobre o valor de fosfato ( $\text{PO}_4^-$ ) inorgânico que incidem as medições de valores realizadas em laboratório<sup>21</sup> e, em condições normais de pH fisiológico (7.4), os valores de fosfato variam entre 2.5mg/dL (0.8mmol/L) a 4.5mg/dL (1.45mmol/L), havendo uma variação circadiana de cerca de  $0.6 \pm 0.1$  mg/dL<sup>21</sup>. Valores inferiores a 1.0-1.5mg/dL (0.3-0.5mmol/L) representam uma situação de hipofosfatémia severa<sup>22</sup>.

As manifestações clínicas associadas à depleção de fósforo são relacionadas com os sistemas neurológico, cardíaco, respiratório, neuromuscular ou hematológico<sup>5</sup>, e também consequências metabólicas, no que diz respeito, por exemplo, à produção de ATP e DPG<sup>22</sup>.

A nível cardiovascular, o primeiro sistema em que foram descritas alterações graves relacionadas com a realimentação<sup>3,4,7</sup>, foi observada diminuição da função cardíaca<sup>2</sup>, com quadros de choque cardiogénico após realimentação em doentes com desnutrição prolongada a serem reportados por Sakamoto et al.<sup>23</sup> e Shimizu et al.<sup>24</sup>. Kohn et al.<sup>25</sup> descrevem também complicações cardíacas, nomeadamente paragem, arritmia ou enfarte, em doentes com anorexia nervosa, durante a primeira semana de realimentação.

No que toca às manifestações respiratórias, estas poderão estar associadas à perda de massa muscular inicial<sup>10</sup>, assim como à diminuição da contratilidade muscular generalizada, provocada pela depleção de ATP, o que implica função diafragmática diminuída<sup>2,18,22</sup>, sendo que a função respiratória melhora com a suplementação de fosfato<sup>18</sup>. É também importante referir que níveis baixos de DPG, que é importante na afinidade da hemoglobina, poderão deslocar a curva de

dissociação do oxigênio ( $O_2$ ) para a esquerda, o que tem consequências a nível respiratório ou neurológico<sup>2</sup>.

Relativamente às complicações neuromusculares e neurológicas, já foram descritas parestesias, paralisia com arreflexia, letargia, síndromes *Guillain-Barré-like*, ou fraqueza muscular generalizada com rabdomiólise<sup>2,18</sup>, assim como delírio<sup>25</sup>.

## Hipocalémia

O potássio é um catião intracelular com um importante papel fisiológico, de regulação de potencial de membrana, síntese proteica ou no metabolismo celular<sup>2,18,19</sup>. O intervalo de valores séricos normais para o potássio situa-se entre 3.5-5.2mEq/L<sup>26</sup>, enquanto se considera existir uma hipocalémia moderada em valores de 2.5-3.5mEq/L e severa em valores abaixo de 2.5mEq/L<sup>2,19</sup>.

Pelo seu papel na regulação do potencial membranar, a hipocalémia tem consequências na condução nervosa, estando na origem de sintomas neurológicos, gastrointestinais, neuromusculares ou cardíacos<sup>2,18,19</sup>.

Os sintomas da hipocalémia estão diretamente relacionados com a gravidade do déficit instalado<sup>2,18,19,27</sup>, sendo que com valores moderadamente baixos (2.5-3.5mEq/L), verificam-se sintomas de ordem geral, como náusea<sup>2</sup>, vômitos<sup>2,19</sup> e astenia<sup>2</sup>.

No entanto, se estivermos perante uma hipocalémia severa (<2.5mEq/L), outros sintomas podem surgir, afetando um maior número de sistemas. Relativamente aos sintomas gastrointestinais, pode ocorrer obstipação<sup>27</sup>, íleo paralítico<sup>27</sup> ou exacerbação de encefalopatia hepática<sup>18</sup>. No que toca aos sintomas neuromusculares, pode surgir fraqueza muscular<sup>27</sup>, rabdomiólise<sup>27</sup>, necrose muscular<sup>28</sup>, diminuição da função respiratória<sup>28</sup>, paralisia<sup>28</sup> ou parestesias<sup>28</sup>.

A nível cardiovascular, a hipocalémia pode provocar várias alterações relativas à condução elétrica cardíaca normal, com repercussões em Eletrocardiograma (ECG), nomeadamente taquiarritmias auriculares e ventriculares, assim como fibrilação ventricular, depressão do segmento ST, inversão das ondas T ou ainda proeminência das ondas U<sup>27</sup>. Gennari J refere ainda um aumento do potencial arritmogénico dos digitálicos e aumento da pressão arterial, que poderá estar relacionado com a retenção de sódio<sup>28</sup>.

Na ausência da possibilidade de medir os níveis séricos de fósforo, o que pode acontecer em situações de urgência, e pelo facto da hipocalémia se associar

frequentemente, e especificamente nesta síndrome à hipofosfatémia, é relevante considerar uma hipocalémia refratária como sinal da presença duma hipofosfatémia indolente.

## Hipomagnesémia

O magnésio é um catião intracelular com funções importantes como co-fator de sistemas enzimáticos<sup>2,18</sup>, assim como para reações de fosforilação oxidativa<sup>2</sup>. É também importante como co-fator de proteínas de transporte e ácidos nucleicos, o que torna este ião essencial para a replicação e normal funcionamento do metabolismo e vida da célula<sup>29</sup>. Encontra-se distribuído, em grande parte, no tecido ósseo e muscular<sup>2</sup>.

O intervalo de valores séricos normais para o magnésio situa-se entre 1.7-2.4mg/dL<sup>29</sup>, enquanto se considera existir uma hipomagnesémia moderada em valores inferiores a 1.7mg/dL, e uma hipomagnesémia severa, em valores abaixo de 1mg/dL<sup>2</sup>.

Em geral, apenas a hipomagnesémia severa (<1mg/dL) é sintomática, podendo afetar diversos sistemas, como o neuromuscular, cardiovascular ou gastrointestinal.

Relativamente a sintomas neuromusculares, estes poderão incluir tetania, tremor, fraqueza muscular, confusão, crises convulsivas, ataxia, nistagmo, parestesias, sinal de Trousseau positivo, irritabilidade ou depressão, psicose e delírio<sup>2,18,29</sup>. No que toca a sintomas gastrointestinais, é expectável a presença de náusea, anorexia ou vômitos, sendo que os sinais cardíacos se denotam apenas com valores decrescentes de magnésio, desde taquicardias sinusais ou supraventriculares, arritmias ventriculares, *torsade de pointes* ou outras alterações ao ECG, como prolongamento do intervalo QT, depressão do segmento ST, picos na onda T ou abatimento da mesma<sup>2,29</sup>. Pode ainda, tal como na hipocalémia, verificar-se uma sensibilidade aumentada a digitálicos<sup>29</sup>.

A hipomagnesémia, pelo carácter do magnésio como co-fator de proteínas de transportes, poderá ainda condicionar défices de outros iões, nomeadamente o potássio ou o cloro<sup>2</sup>.

## Hipovitaminose B1

A Tiamina, vitamina B1, é essencial como co-fator do metabolismo dos hidratos de carbono<sup>2,18,20</sup>. As reservas de tiamina, esgotam-se ao fim de duas ou

menos semanas, dada a incapacidade do corpo de manter reservas adequadas, condicionando a necessidade do seu consumo na dieta diária<sup>30</sup>.

Assim sendo, depois da desnutrição, que já diminui consideravelmente os seus níveis no corpo humano<sup>11</sup>, existe o risco de esgotamento total das suas reservas pelo início de metabolismo de hidratos de carbono, especificamente da glicólise, que se inicia com a realimentação<sup>10,19,20</sup>. Tal como mencionado anteriormente, é um fator essencial na conversão de piruvato em Acetil Coenzima-A, o que resulta na acumulação de níveis elevados de piruvato, que é convertido subsequentemente em lactato e poderá levar a uma acidose láctica<sup>10</sup>.

Mais ainda, o défice de Tiamina foi também associado a consequências neurológicas, que, embora sejam mais comuns em doentes alcoólicos crónicos<sup>18</sup>, também poderão afetar qualquer paciente que seja realimentado quando previamente desnutrido<sup>2,18</sup>. Destas, é de notar a possibilidade de instalação de Encefalopatia de Wernicke, que se caracteriza por ataxia, disfunção vestibular, distúrbios oculares, confusão, crises convulsivas ou perda de memória<sup>2,18,20</sup>. Considera-se então que a suplementação de tiamina em doentes previamente desnutridos será protetora contra estas consequências clínicas<sup>18,20</sup>.

## **Retenção de Fluídos**

Durante a realimentação, o aumento dos níveis de insulina resulta em retenção de sódio, condicionando também um aumento de volume<sup>9</sup>. Este fenómeno ocorre principalmente aquando da realimentação com soluções que contém predominantemente hidratos de carbono ou proteínas<sup>18</sup>.

As consequências clínicas observadas, como insuficiência cardíaca congestiva, ou edema agudo do pulmão, amplificadas pelo estado de desnutrição prévia, poderão então ser prevenidas através duma reposição moderada do nível de fluídos e sódio administrados ao doente<sup>2,18,20</sup>.



## Critérios de risco para Síndrome de Realimentação

Dada a necessidade de maior informação das equipas clínicas relativamente à Síndrome de Realimentação, e sendo esta uma entidade clínica que ocorre em contexto hospitalar, com relação entre o seu aparecimento e a ação clínica, é premente a definição dos grupos de maior risco e a preparação das equipas para a prevenção da síndrome<sup>2</sup>.

Relativamente aos grupos de risco, será necessário compreender que os doentes devem ser sujeitos a uma avaliação adequada do estado nutricional, desde o primeiro momento em que dão entrada numa unidade de saúde, para além da recomendação da avaliação semanal do estado nutricional de pacientes internados em qualquer unidade<sup>31</sup>. Esta avaliação poderá incluir os valores de Índice de Massa Corporal (IMC), uma história detalhada, com foco em perdas de peso não intencionais e também considerar a possibilidade de existir baixo aporte nutricional num momento posterior<sup>31</sup>, como por exemplo em situações de pós-operatório ou situações clínicas em que o tratamento incluía “*nils per os*”.

Segundo as *Guidelines* publicadas pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), sediado no Reino Unido, e que são, geralmente, consideradas como a base para avaliação do risco<sup>5</sup>, os fatores para desenvolvimento de alto risco de síndrome de realimentação são: IMC inferior a 16kg/m<sup>2</sup>, perda não intencional de peso maior do que 15% do peso corporal normal, nos últimos 3 a 6 meses, baixo ou nenhum aporte nutricional nos 10 dias anteriores ou baixos níveis de potássio, fosfato ou magnésio<sup>31</sup>. Poderão ainda ser considerados como doentes de alto risco os que preencherem dois dos seguintes critérios: IMC inferior a 18.5kg/m<sup>2</sup>, perda não intencional de peso maior do que 10% do peso corporal normal, nos últimos 3 a 6 meses, baixo ou nenhum aporte nutricional nos 5 dias anteriores ou história pessoal de abuso de álcool ou consumo de fármacos como a insulina, quimioterápicos, antiácidos ou diuréticos<sup>31</sup>.

Para além dos fatores de risco mencionados nas *Guidelines* de NICE, Avila et al.<sup>32</sup> reporta a idade avançada (acima dos 60 anos), em doentes com cancro, como tendo também influência no aumento do risco, embora não exista consenso relativamente a esta matéria<sup>33</sup>. Zeki et al.<sup>34</sup> refere também que a síndrome seria mais comum, em doentes com risco identificado, nos casos de realimentação entérica, e não parentérica, o que poderia dever-se ao efeito de incretina gerado pela absorção intestinal.

No que toca a situações específicas, são normalmente considerados como doentes com maior probabilidade de desenvolver Síndrome de Realimentação aqueles que, pela sua patologia, se encontram em situações de desnutrição. Assim sendo, doentes com anorexia nervosa, em greve de fome, com marasmo ou Kwashiorkor, alcoolismo crónico, obesidade mórbida com grande perda de peso recente, doentes em pós-operatório, por exemplo depois de cirurgia bariátrica, em pacientes com disfagia ou dismotilidade esofágica ou aqueles com doenças relacionadas com malabsorção, como pancreatite crónica, doença celíaca ou doença inflamatória intestinal, estão em maior risco de síndrome de realimentação<sup>2,18,20,35</sup>.

## Critérios diagnósticos para Síndrome de Realimentação

Definidos os critérios de risco, para que exista uma verdadeira prevenção da incidência desta síndrome, é necessária também a seleção de critérios diagnósticos coerentes e universais, que possam ser aplicados em qualquer unidade de cuidados. Assim poder-se-á atuar rapidamente, com detecção precoce, implementando medidas terapêuticas nos casos em que ocorre, de facto, realimentação não sustentada na evidência e sem atenção ao risco e estado nutricionais do paciente em questão.

O desafio relacionado com o estabelecimento de critérios diagnósticos tem sido abordado, dando relevância à apresentação heterogénea da Síndrome, no que toca às suas características do ponto de vista clínico<sup>5,20,35</sup>. Se a presença de hipofosfatémia é considerada um sinal patognomónico e objetivo da Síndrome<sup>2,36</sup>, a definição de valores de *cut-off* não é clara, sendo que alguns autores consideram a redução relativa de valores de fosfato, desde a hospitalização até ao início da realimentação, e outros incidem principalmente em valores fixos de fosfato como diagnósticos<sup>5</sup>.

No entanto, dada a elevada prevalência de hipofosfatémia num contexto hospitalar, que Camp e Allon<sup>37</sup> reportaram, em 1990 e com uma população de 10197 pacientes hospitalizados, em 0.43% no grupo geral e em 10.4% em pacientes desnutridos, põe-se também a possibilidade de serem considerados sinais clínicos como necessários para o diagnóstico específico da Síndrome. Nestes casos, e dada a miríade de sinais e sintomas que podem refletir as alterações eletrolíticas, será mais difícil definir critérios universais, e corre-se o risco de sob-diagnóstico da entidade.

Rio et al.<sup>38</sup>, por exemplo, utiliza a presença de desvios eletrolíticos, incluindo o potássio, fosfato e magnésio, assim como a presença de edema periférico, e a disfunção de órgão, nomeadamente insuficiência respiratória ou cardíaca ou edema agudo do pulmão, como critérios diagnósticos, definição partilhada por Eichelberger et al.<sup>39</sup> e Hofer et al.<sup>40</sup>; Zeki et al.<sup>34</sup> referem ser apenas necessária a presença de hipofosfatémia abaixo de 0.6mmol/L (1.86mg/dL); Olthof et al.<sup>41</sup> descreve a presença da síndrome quando existe uma descida de mais de 0.16mmol/L (0.5mg/dL) do níveis de fosfato, sendo que o valor final terá de ser inferior a 0.6mmol/L (1.86mg/dL), enquanto Marik e Bedigian<sup>42</sup> referem a mesma descida, mas definem o valor final como tendo de ser inferior a 0.65mmol/L (2mg/dL); Hernández-Aranda et al.<sup>43</sup> define valores de fósforo abaixo de 2.7mg/dL

(0.87mmol/L), de potássio abaixo de 4.12mEq/L ou magnésio abaixo de 1.6mg/dL como diagnósticos; Kraaijenbrink et al.<sup>44</sup> define a presença de Síndrome de Realimentação em pacientes com valores de fósforo inferiores a 0.6mmol/L (1.86mg/dL), que, à admissão apresentam valores normais.

Por outro lado, Elnenaei et al.<sup>45</sup> sugere a implementação dum Índice de Realimentação, que se baseia nos valores de *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) e da hormona leptina para gerar um índice preditivo da descida de 30% dos valores de fosfato nas primeiras 12 a 36 horas após o início de nutrição parentérica. Mais tarde, Goyale et al.<sup>36</sup> descreve a medição de alta sensibilidade dos valores de IGF-1, como sendo comparável ao anteriormente referido índice de realimentação.

Assim, perante os exemplos enumerados, é evidente a variabilidade de critérios diagnósticos hoje considerados, o que se reflete numa divergência nas incidências reportadas e, necessariamente, terá implicações na abordagem aos doentes. É assim mais evidente a necessidade de definição de critérios uniformizados e validados. Numa análise sistemática, Friedli et al.<sup>5</sup>, assim como Crook<sup>20</sup>, encontraram que a variabilidade de critérios usados para definir a síndrome era um sério entrave à verdadeira descrição da mesma.

Neste sentido, Stanga et al.<sup>35</sup>, numa análise de casos clínicos, recomenda uma definição de espectro para a Síndrome de Realimentação, dada a presença de alguns casos em que existem apenas alterações bioquímicas e outros em que estas são acompanhadas de manifestações clínicas que se revelam nefastas para o doente. Assim, refere que a arbitrariedade atual na definição do que revela a presença da síndrome deve ser substituída pela definição de dois tipos diferentes desta entidade: “Síndrome de Realimentação sintomática” e “Síndrome de Realimentação bioquímica”.

## Epidemiologia

Ao abordar a incidência e prevalência da Síndrome de Realimentação na população hospitalar, é, em primeiro lugar, necessário investigar a proporção da população hospitalar que poderá estar em risco de desenvolver a síndrome, o que, como mencionado anteriormente, está relacionado diretamente com o estado de desnutrição prévio, e que pode surgir pelas mais diversas causas.

Em segundo lugar, é difícil compreender totalmente a incidência da Síndrome, dada a discussão corrente acerca do seu diagnóstico, nomeadamente considerando a definição do que deve realmente ser considerado como Síndrome de Realimentação, seja esta apenas a presença de alterações hidroeletrólíticas ou então também a presença de sintomas clínicos evidentes, que se relacionam com os défices instalados.

### Prevalência da Desnutrição

No que toca a estados de desnutrição em populações hospitalares, e tal como referido anteriormente, é interessante perceber que existe um défice na identificação de indivíduos em risco de desnutrição, por falta de avaliação do estado nutricional e pela falta de registo do mesmo<sup>15,16,17</sup>.

Assim, Banks et al.<sup>46</sup> refere que em população australiana hospitalar e em cuidados continuados, existiria uma prevalência de desnutrição cerca de 30 a 35% em ambiente hospitalar e de cerca de 50% em cuidados continuados, sendo que na população hospitalar era relevante a especialidade médica responsável pelos tratamentos – nas enfermarias de oncologia e de cuidados intensivos era maior a prevalência. Lazarus et al.<sup>15</sup> reporta que, numa população randomizada de 324 doentes internados num hospital privado, 137 (42.3%) apresentavam algum grau de desnutrição, enquanto que só 21 destes (15.3%) terão sido referenciados para seguimento nutricional. Mais ainda, Adams et al.<sup>16</sup> refere que, dentro numa população idosa (>70 anos de idade), a ser assistida num hospital terciário, e utilizando o “*Mini Nutritional Assessment Score*”, 30% estariam desnutridos e 61% estariam em risco de desnutrição, enquanto Lim et al.<sup>13</sup> descreve que, dentro numa população de 818 adultos avaliados à admissão em contexto hospitalar, 29% estariam desnutridos. Pressoir et al.<sup>47</sup>, num estudo em população hospitalar francesa, a ser assistida no âmbito de Centros Oncológicos, refere que 30.9% dos doentes estariam desnutridos. Finalmente, Pourhassan et al.<sup>48</sup> descreve que

dependendo da ferramenta utilizada para determinação de risco de desnutrição, a população idosa, hospitalizada em unidades geriátricas alemãs, teria um risco que variaria entre 44.7% e 74%, sendo que através da “*Mini Nutritional Assessment Tool – Short Form*” apenas 11% dos pacientes estariam, de facto, desnutridos.

Neste sentido, é evidente que existe uma proporção relevante de populações hospitalares com desnutrição, o que implica um risco mais elevado de desenvolver Síndrome de Realimentação, e reforça a necessidade de conhecimento adequado em relação a esta entidade.

## **Prevalência da Síndrome de Realimentação**

A referida inconsistência na definição dos critérios diagnósticos da Síndrome de Realimentação resultará, inevitavelmente, em variabilidade nas suas taxas de incidência<sup>5,20</sup>.

Tal como antes explicado, existe variabilidade de considerações em relação ao diagnóstico da síndrome, que poderão ser divididas de forma simplificada em definições que consideram a clínica do doente, e definições puramente bioquímicas.

Rio et al.<sup>38</sup>, que considera a presença da síndrome quando existe um conjunto de sinais clínicos assim como bioquímicos, reportam uma incidência de 2%, num universo de 243 pacientes, em que 87.2% receberam nutrição entérica, 9.5% receberam nutrição parentérica e 3.3% receberam uma mistura de nutrição entérica e parentérica através de sonda. Eichelberger et al.<sup>39</sup>, que considera também a presença de sintomas clínicos para a sua definição, reportam uma incidência de 3% numa população de 37 indivíduos admitidos a uma enfermaria de alta segurança, depois de se submeterem a greve de fome. Hofer et al.<sup>40</sup> refere que nenhum dos indivíduos em análise cumpriu os critérios para Síndrome de Realimentação, num universo de 65 doentes com anorexia nervosa (em que alguns foram considerados mais do que uma vez, por terem sido alvo de mais do que um internamento durante o período do estudo).

Relativamente aos estudos em que se consideraram apenas os níveis de fosfato e a sua descida, Zeki et al.<sup>34</sup> descreve uma incidência de 15% em 321 pacientes submetidos a nutrição parentérica ou entérica, tendo encontrado que a nutrição entérica (através de sonda) seria um fator de risco para maior desenvolvimento da síndrome. Olthof et al.<sup>41</sup>, encontra uma incidência de 36.8% num universo de 337 pacientes admitidos numa unidade de Cuidados Intensivos

Médico-Cirúrgicos dum hospital terciário. Relativamente ao estudo realizado por Kraaijenbrink et al.<sup>44</sup>, é reportada uma incidência de 8% num universo de 178 pacientes admitidos a uma unidade de Medicina Interna, sendo que 54% tinham sido considerados como estando em risco de desenvolver a Síndrome pelos critérios das *Guidelines* de NICE. Marik et al.<sup>42</sup> descreve uma incidência de 34% num grupo de análise de 62 doentes a serem tratados numa unidade de Cuidados Intensivos e que tinham sido submetidos a jejum durante pelo menos 48 horas.

Finalmente, Hernández-Aranda et al.<sup>43</sup>, que considera o desvio dos níveis de fosfato, potássio e magnésio como sendo diagnósticos desta síndrome, encontraram uma incidência de 48% em 50 pacientes incluídos no estudo, que estavam a ser assistidos no Serviço de Apoio Nutricional dum hospital. Destes 24 pacientes, 12 apresentavam hipocalémia, 13 apresentavam hipomagnesémia e 4 apresentavam hipofosfatémia, sendo que 55% dos pacientes desenvolveram estes défices ao 3º dia de realimentação. Se considerarmos aqueles que apresentaram hipofosfatémia, teríamos uma incidência de apenas 8%.

Assim, tendo em conta os resultados destes estudos, vemos que a diferença nos critérios de diagnóstico faz variar as taxas de incidência encontradas, em números de variam entre 0% e 48%.

## Prevenção e Tratamento

A Síndrome de Realimentação é, então, uma entidade clínica relativamente mal definida, havendo, no entanto, alguns pontos de concordância entre as definições que vão sendo assumidas na literatura atual.

A presença de hipofosfatemia é repetidamente descrita como um sinal da presença da síndrome (ainda que não seja claro, à luz do conhecimento atual, os valores que devem ser considerados como ponto de corte para um possível diagnóstico) ou como elemento dum diagnóstico que se apoia também em mais fatores, sejam eles a presença de outros défices iônicos ou a existência de sinais e sintomas clínicos relevantes, que, tal como exposto, envolvem sistemas de órgãos vitais e implicam elevada morbidade e mortalidade.

Dado que a presença de alterações sintomáticas é dependente das alterações hidroeletrolíticas encontradas e descritas acima, torna-se evidente que se devem considerar estes desvios nos níveis de fosfato, potássio, magnésio e tiamina como alvos terapêuticos.

Assim, e considerando que a Síndrome pode ocorrer no contexto de cuidados clínicos, a sua prevenção depende diretamente da informação das equipas clínicas e da sua preparação para seguir as recomendações estabelecidas na literatura atual, como forma de impedir a incidência desta entidade que pode tomar dimensões deletérias para os doentes afetados. É igualmente de vital importância a avaliação cuidada do estado nutricional dos doentes, aquando da sua admissão e continuamente ao longo do período de internamento, particularmente quando se recorre à nutrição clínica<sup>31</sup>.

Neste sentido, as *Guidelines* de NICE<sup>31</sup> recomendam, com base num protocolo sustentado em experiência de peritos e sustentado no conhecimento atual, que a realimentação seja realizada duma forma lenta e progressiva, começando por administrar no máximo 10kcal/kg/dia, o que equivale a cerca de 40% do valor calórico administrado habitualmente, continuando a aumentar estes níveis durante 3 a 7 dias, até atingir o alvo para o paciente em questão, sendo que, relativamente aos doentes em que se calcula um IMC inferior a 14kg/m<sup>2</sup>, ou que estão em jejum superior a 15 dias, a recomendação é que se comece por administrar 5kcal/kg/dia, monitorizando continuamente o ritmo cardíaco. Deve-se também atentar ao balanço hídrico dos doentes, com uma administração judiciosa de volume e monitorizando sinais de hipervolemia. Mais ainda, devem ser suplementadas, durante os primeiros 10 dias de realimentação com Tiamina,



vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis e oligoelementos diariamente. Finalmente, devem ser suplementados por via oral, entérica ou intravenosa os iões potássio, fosfato e magnésio, a não ser que os seus valores estejam normais ou altos aquando do início da realimentação. É importante referir ainda que não é recomendado que se aguarde a correção dos valores séricos destes eletrólitos para começar a realimentação, sugerindo-se uma abordagem bivalente.

No que toca à vigilância destes doentes, as mesmas *Guidelines*<sup>31</sup> recomendam que se monitorize o seu estado geral, tendo especial atenção à presença de sinais clínicos relacionados com a realimentação, nomeadamente controlando o peso e a presença de edemas, como forma de prevenir o excesso de volume. Em termos laboratoriais, e para além da avaliação inicial, recomenda-se que se realize: hemograma com contagem completa, bissemanalmente; ionograma, incluindo potássio e sódio, e perfil de função renal diariamente; medição de glicémia diariamente; medição de valores séricos de magnésio e fosfato, diariamente até à estabilização, passando depois para um regime de 3 vezes por semana; avaliação da função hepática; avaliação dos níveis de albumina e cálcio corrigido; avaliação do estado inflamatório e de oligoelementos.

Mehanna et al.<sup>8</sup> e Eichelberger et al.<sup>39</sup> suportam as recomendações estabelecidas pelas *Guidelines* de NICE. Também Olthof et al.<sup>41</sup> refere que a realimentação regrada, abaixo de 50% do alvo normal, reduz substancialmente a mortalidade a 6 meses numa população de cuidados intensivos.

Crook<sup>20</sup> recomenda também a avaliação cuidada do equilíbrio ácido-base, não só pela influência dos eletrólitos no mesmo, mas também pelo potencial risco de acidose láctica desencadeado pelo défice de tiamina, tal como previamente referido. Ter também em especial atenção, tal como referido por Stanga et al.<sup>35</sup>, à composição dos diferentes macronutrientes a administrar. Enquanto Crook<sup>20</sup> sugere que os níveis de hidratos de carbono não devem ultrapassar os 40%, Stanga et al.<sup>35</sup> advoga uma composição específica da nutrição artificial de cerca de 50-60% de hidratos de carbono, 30-40% de gorduras e 15-20% de proteínas. No mesmo artigo, Stanga et al.<sup>35</sup> estabelece um protocolo, baseado nas *Guidelines* de NICE, com indicações específicas para as intervenções e vigilâncias ao longo do período de realimentação, dando atenção à necessidade de manutenção de um balanço hídrico neutro, que poderá ser mais fácil de seguir por equipas clínicas.

Numa observação diametralmente oposta, Matthews et al.<sup>49</sup>, num estudo realizado retrospectivamente, em que procedeu à avaliação das causas de morte de doentes internados num hospital australiano, não encontrou nenhuma referência

à Síndrome de Realimentação como principal causa de morte, apesar desta ter sido referida nos processos clínicos de 5 doentes, sugerindo então que a entidade não representa uma causa de morte relevante, e que, portanto, é lícito assumir que existam critérios sobre-cautelosos na identificação de risco. No entanto, é importante referir que, dado o relativo desconhecimento dos profissionais de saúde em relação à Síndrome<sup>8,9</sup>, poder-se-á argumentar que não existem referências a Síndrome de Realimentação como causas diretas de morte, por falta de identificação dos casos.

Mais ainda, Parker et al.<sup>50</sup> reporta que, numa população de 162 adolescentes hospitalizados com doença restritiva alimentar, a realimentação rápida, começando, em média, por 58.4kcal/kg/dia, durante pelo menos 48 horas, com suplementação diária de 1g de fosfato, não houve evidência de incidência da Síndrome de Realimentação, que foi definida de acordo com Rio et al.<sup>38</sup>. Apesar disto, 4% dos indivíduos desenvolveu edemas periféricos, 1% desenvolveu hipofosfatémia, 7% hipomagnesémia e 2% hipocalémia, o que, mais uma vez, demonstra que a definição utilizada pelos diferentes autores poderá ter impacto nas conclusões que tiram da investigação levada a cabo.

Finalmente, e em casos de estabelecimento de sintomas ou sinais clínicos, assim como com a evolução negativa de níveis de eletrólitos, deve ser reduzida a realimentação e suplementados os eletrólitos<sup>8</sup>, por forma a estabilizar a situação clínica destes pacientes, antes do aparecimento de consequências clínicas que, como tem sido descrito, poderão ser nefastas.

## Conclusão

A Síndrome de Realimentação é uma entidade clínica caracterizada por alterações hidroeletrólíticas e as suas respetivas manifestações clínicas aquando do estabelecimento de nutrição fundamentalmente em pacientes previamente desnutridos, o que pode acontecer por diversas causas.

Dada a prevalência importante da desnutrição em populações hospitalares, com especial incidência em doentes idosos, alcoólicos, oncológicos, ou cirúrgicos, é da maior importância que todas as equipas clínicas, e nomeadamente as que lidam com doentes desnutridos em contexto hospitalar, estejam informadas acerca da síndrome, e preparadas para identificar o risco aumentado da sua incidência, prevenir o seu aparecimento, e, se necessário, tratar a mesma. Mais ainda, é preocupante o que tem sido reportado na literatura atual no que toca à avaliação clínica do estado nutricional dos doentes admitidos em unidades hospitalares, que é parca. Isto deve impelir-nos também à maior formação e informação dos profissionais de saúde em relação aos problemas relacionados com a nutrição clínica.

Se, por um lado, existem *Guidelines*, definidas através de consenso de peritos, que nos sugerem as melhores práticas para o acompanhamento e prevenção da síndrome, por outro existe ainda grande diversidade de critérios assumidos para o seu diagnóstico, o que leva a incerteza e desinformação clínica e à dificuldade encontrada em produzir estudos coerentes em relação a dimensão desta entidade.

Assim, indo de encontro ao sugerido por Stanga et al.<sup>35</sup>, poder-se-á considerar avançar para uma definição de espectro, ou bipartida, desta síndrome, considerando uma definição do que é apenas o desvio bioquímico e do que envolve as consequências clínicas que afetam diversos sistemas, como o cardíaco, gastrointestinal, neuromuscular ou respiratório.

Mais importante é a sensibilização de todos os profissionais de saúde para uma entidade grave, evitável e cuja eficácia resultará certamente em melhores cuidados para todos os doentes.

## Bibliografia

1. Crook MA, Hally V, Panteli J. The Importance of the Refeeding Syndrome. *Nutrition*. 2001; 17:632-637
2. Kraft M, Btaiche I, Sacks G. Review of the Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20:625-633
3. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelson O, Taylor D. The Biology of Human Starvation, Vols. 1, 2. Minneapolis. University of Minnesota Press. 1950
4. Schnitker M, Mattman P, Bliss T. A Clinical Study of Malnutrition in Japanese Prisoners of War. *Ann Intern Med*. 1951; 35: 69-96
5. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, et al. Revisiting the Refeeding Syndrome: Results of a Systematic Review. *Nutrition*. 2016; 35:151-160
6. Dudrick SJ, Wilmore, DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-termed parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968; 64:131-141
7. Weinsier R, Krumdieck C. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34:393-399
8. Mehanna H, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008; 336:1495-1498
9. Gariballa S. Refeeding syndrome: a potentially fatal condition but remains underdiagnosed and undertreated. *Nutrition*. 2008;24(6):604-6
10. McCray S, Walker S, Parrish CR. Much ado about Refeeding. *Pract Gastroenterol*. 2005; 29:26,31,33,37-40,43-44
11. Havala T, Shrouts E. Managing the complications associated with refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*, 1990;5:23-29
12. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding Syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010; 26:156-167
13. Lim SL, Ong KCB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clinical Nutrition*, 2012; 31(3):345-350
14. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, et al. EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr*. 2008; 27(3):340-9
15. Lazarus C, Hamlyn J. Prevalence and documentation of malnutrition in hospitals: A case study in a large private hospital setting. *Nutr Diet*. 2005; 62:41-47
16. Adams NE, Bowie AJ, Simmance N, Murray M, Crowe TC. Recognition by medical and nursing professionals of malnutrition and risk of malnutrition in elderly hospitalised patients. *Nutr Diet*. 2008; 64:144-150
17. Volkert D, Saeglitiz C, Gueldenzoph H, Sieber CC, Stehle P. Undiagnosed malnutrition and nutrition-related problems in geriatric patients. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14(5):387-92

- 18.Solomon SM, Kirby DF. The Refeeding Syndrome: a review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1990; 14:90-97
- 19.López MTF, Otero MJL, Vásquez PÁ, Delgado JA, Correa JJV. Síndrome de realimentación. Farm Hosp. 2009;33(4):183-193
- 20.Crook, MA. The Refeeding Syndrome: problems with definition and management. Nutrition. 2014; 30(11-12):1448-55
- 21.Subramanian R, Khardori R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiological Implications, Clinical Presentations, and Treatment. Medicine. 2000; 79:1-8
- 22.Marinella M. Refeeding Syndrome and hypophosphatemia. J Intensive Care Med. 2005; 20:155-159
- 23.Sakamoto Y, Kioka H, Hashimoto R, et al. Cardiogenic shock caused by a left mid-ventricular obstruction during refeeding in a patient with anorexia nervosa. Nutrition. 2017; 35:148-150
- 24.Shimizu K, Ogura H, Wasa M, et al. Refractory hypoglycemia and subsequent cardiogenic shock in starvation and refeeding: report of three cases. Nutrition. 2014; 30(9):1090-2
- 25.Kohn MR, Golden NH, Shenker IR. Cardiac Arrest and Delirium: Presentations of the Refeeding Syndrome in Severely Malnourished Adolescents With Anorexia Nervosa. J Adolesc Health. 1998; 22:239-243
- 26.Shlomai G, Berkovitch A, Pinchevski-Kadir S, et al. The association between normal-range admission potassium levels in Israeli patients with acute coronary syndrome and early and late outcomes. Medicine. 2016; 95:e0916
- 27.Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med. 1998; 339(7):451-8
- 28.Mandal AK. Hypokalemia and Hyperkalemia. Med Clin North Am. 1997; 81(3):611-39
- 29.Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. New York. McGraw Hill Education. 2015
- 30.Prinzo ZW. Thiamine Deficiency and its Prevention and Control in Major Emergencies. World Health Organization. 1999
- 31.National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition support in adults Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition.. Londres. National Institute for Clinical Excellence. 2006.
- 32.Avila GG, Rodriguez AF, Figueroa EG. [The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment]. Nutr Hosp. 1996; 11(2):98-101
- 33.Marvin VA, Brown D, Portlock J, Livingstone C. Factors contributing to the development of hypophosphatemia when refeeding using parenteral nutrition. Pharm World Sci. 2008; 30:329-33
- 34.Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphatemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. Clin Nutr 2011; 30:365-368

35. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, et al. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62:687-694
36. Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, et al. Predicting refeeding hypophosphataemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2015; 52:82-87
37. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1990; 16:365-8
38. Rio A, Whelan K, Goff L, et al. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3:e002173
39. Eichelberger M, Joray ML, Perrig M, Bodmer M, Stanga Z. Management of patients during hunger strike and refeeding phase. *Nutrition.* 2014; 30:1372-1378
40. Hofer M, Pozzi A, Joray M. Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. *Nutrition.* 2014; 30:524-530
41. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2017. pii: S0261-5614(17)30268-6
42. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg.* 1996; 131:1043-1047
43. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Luna-Cruz ML, et al. Desnutrición y nutrición parenteral total: estudio de una cohorte para determinar la incidencia del síndrome de realimentación. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997; 62:260-265
44. Kraaijenbrink BVC, Lambers WM, Mathus-Vliegen EMH, Siegert CEH. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med.* 2016; 74:116-121
45. Elnenaei MO, Alaghband-Zadeh J, Sherwood R, et al. Leptin and insulin growth factor 1: diagnostic markers of the refeeding syndrome and mortality. *Br J Nutr.* 2011; 106:906-912
46. Banks M, ASH S, Bauer J, Gaskill D. Prevalence of malnutrition in adults in Queensland public hospitals and residential aged care facilities. *Nutr Diet.* 2007; 64:172-178
47. Pressoir M, Desné S, Berchery D, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer.* 2010; 102:966-971
48. Pourhassan M, Cuvelier I, Gehrke I, et al. Risk factors of refeeding syndrome in malnourished older hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2018; 37:1354-1359
49. Matthews KL, Capra SM, Palmer MA. Throw caution to the wind: is refeeding syndrome really a cause of death in acute care?. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72:93-98
50. Parker EK, Faruquie SS, Anderson G. “Higher Caloric Refeeding Is Safe in Hospitalised Adolescent Patients with Restrictive Eating Disorders,” *J Nutr Metab.* 2016; 2016:5168978